



Mestrado Integrado em Medicina 2016/2017  
DISSERTAÇÃO – ARTIGO DE INVESTIGAÇÃO MÉDICA

**AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA DA ALCALINIZAÇÃO URINÁRIA NO  
TRATAMENTO DE DOENTES COM SUSPEITA DE LITÍASE  
ÚRICA**

Márcia Leandra Lameiras Machado  
Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar  
Universidade do Porto

**Orientador:** Dr. Frederico João Tavares Teves

**Coorientador:** Dr. Vítor Manuel Moreira Guerra dos Santos Cavadas

Porto, 2017

# **AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA DA ALCALINIZAÇÃO URINÁRIA NO TRATAMENTO DE DOENTES COM SUSPEITA DE LITÍASE ÚRICA**

Márcia Leandra Lameiras Machado<sup>1</sup>

**Orientador:** Dr. Frederico João Tavares Teves <sup>2</sup>

**Coorientador:** Dr. Vítor Manuel Moreira Guerra dos Santos Cavadas<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Aluna do 6º ano profissionalizante do Mestrado integrado em Medicina  
Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto  
Rua de Jorge Viterbo Ferreira, nº228, 4050-313 Porto

<sup>2</sup> Licenciado em Medicina; Assistente Convidado do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar,  
Universidade do Porto; Especialista em Urologia

<sup>3</sup> Licenciado em Medicina; Assistente Convidado do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar,  
Universidade do Porto; Especialista em Urologia

Porto, 2017

## Resumo

---

**Introdução:** A incidência e prevalência da litíase urinária estão a aumentar. Entre os cálculos urinários, cerca de 5 a 10% correspondem aos de ácido úrico. Os principais fatores etiológicos da litíase úrica são a hiperuricosúria e a acidez urinária. Estudos mostram que em doentes com suspeita de litíase úrica que se encontram assintomáticos é vantajoso realizar a alcalinização da urina antes de se proceder ao tratamento cirúrgico.

**Objetivos:** Avaliação retrospectiva da eficácia da alcalinização da urina em pacientes com suspeita de litíase úrica.

**Materiais e métodos:** Pacientes com suspeita de litíase úrica seguidos na Consulta de Litíase Urinária entre junho de 2012 e junho de 2016, no Centro Hospitalar do Porto. Os critérios de inclusão compreenderam: 1) cálculos radiolúcentes e visíveis ecograficamente com mais de 1 cm no maior eixo e/ou 2) cálculos com mais de 1 cm no maior eixo visíveis na TAC com densidade  $< 450$  UH. Critérios de exclusão: 1) dor recorrente; 2) sinais imagiológicos de obstrução; 3) infeção do trato urinário; 4) Insuficiência renal (Clearance Creatinina  $< 45$  ml/min) ou hipercaliémia  $> 5.0$ .

**Resultados:** Foram submetidos a alcalinização urinária 150 pacientes, 113 (75,3%) dos quais não necessitaram de nenhuma intervenção adicional. Dos 37 (24,7%) doentes que necessitaram de uma intervenção adicional, apenas 12 tinham verdadeiros cálculos de ácido úrico. Quando se compara o grupo que necessitou de intervenção cirúrgica vs quimiodissolução apenas, encontrou-se associação entre valores de ácido úrico sérico mais elevados e eficácia terapêutica ( $p=0.02$ ). Estatisticamente valores de uricemia mais elevados estão associados a menor necessidade de cirurgia (OR 0,72 95CI 0,55-0,94  $p=0,018$ ). Quando se comparam os grupos em que não houve dissolução vs dissolução parcial vs dissolução total, a hiperuricemia (OR 1,32 95CI 1,07-1,63  $p=0,01$ ), a dislipidemia (OR 1,99 95CI 1,01-3,91  $p=0,047$ ) e doentes mais velhos (OR 1,03 95CI 1,00-1,06  $p=0,026$ ) estão associados a maior probabilidade de dissolução completa. Verificou-se uma relação estatisticamente significativa entre os fármacos Acalka® e Uralyt® ( $p=0,06$ ). Quando se comparam os grupos em que não ocorreu dissolução vs dissolução total, a toma de alopurinol está associada a uma maior probabilidade de dissolução total ( $p=0,04$ ). Quando se compara o grupo em que ocorreu

dissolução total vs necessitou de intervenção adicional, cálculos maiores (OR 1,10 95CI 1,03-1,17  $p=0,004$ ) e diabetes mellitus tipo 2 (OR 6,67 95CI 1,12-39,59  $p=0,037$ ) encontram-se associados a necessidade de cirurgia.

**Conclusão:** a alcalinização urinária é um tratamento médico eficaz em pacientes com suspeita de cálculos de ácido úrico, devendo ser a primeira opção terapêutica, principalmente em pacientes mais velhos e com valores de uricemia elevados.

**Palavras-chave:** nefrolitíase, ácido úrico, quimiodissolução, alopurinol, Acalca® e Uralyt®

## Abstract

---

**Introduction:** The incidence and global prevalence of urinary lithiasis is increasing. Uric acid calculi presently constitute 5 to 10% of all renal stones in the adult population. The main etiologic factors of uric lithiasis are hyperuricosuria and low urinary pH. Studies have shown that in asymptomatic patients with suspected uric lithiasis, it is advantageous to perform urine alkalinization prior to surgical treatment.

**Objectives:** Retrospective evaluation of the efficacy of urine alkalinization in patients with suspected uric lithiasis.

**Materials and methods:** Patients with suspected uric lithiasis followed up at the Urinary Lithiasis Consultation between June 2012 and June 2016, at the Hospital Center of Oporto. Inclusion criteria is comprised of: 1) radiolucent calculi and visible on ultrasound with more than 1 cm in the largest axis, and/or 2) calculi with more than 1 cm in the largest axis visible in the CT with a density <450 UH. Exclusion criteria: 1) recurrent pain; 2) imaging signs of obstruction; 3) urinary tract infection; 4) renal insufficiency (Clearance Creatinine <45 ml/min) or hyperkalemia >5.0.

**Results:** Of the 150 patients who underwent urinary alkalinization, 113 (75,3%) did not require any additional intervention. Of the 37 (24.7%) patients requiring additional intervention, only 12 were true pure uric acid calculi. An association between higher serum uric acid values and therapeutic efficacy was found, when comparing the group that required surgical intervention with the group that carried out chemosilization alone ( $p=0.02$ ). Statistically higher uricemia values are associated with less need for surgery (OR 0.72 95 CI 0.55-0.94  $p=0.018$ ). Moreover, hyperuricemia (OR 1.32 95 CI 1.07-1.63  $p=0.01$ ), dyslipidemia (OR 1.99 95 CI 1.01-3.91  $p=0.047$ ) and older patients (OR 1.03 95 CI 1.00-1.06  $p=0.026$ ) are associated with a greater likelihood of complete dissolution, when comparing the groups in which there was no dissolution vs those that had partial dissolution vs total dissolution. There was also a statistically significant relationship between Acalca® and Uralyt® drugs ( $p=0.06$ ). When comparing the groups in which there was no dissolution vs total dissolution, allopurinol is associated with a greater probability of total dissolution ( $p=0.04$ ). Additionally, when comparing the total dissolution group with the one that required additional intervention, major calculi (OR 1.10 95 CI 1.03-1.17  $p=0.004$ ) and type 2 diabetes mellitus (OR 6,67 95 CI 1.12-39.59  $p=0.037$ ) are associated with the need for surgery.

**Conclusion:** Urinary alkalinization is an effective medical treatment in patients with suspected uric acid calculi and should be the first therapeutic option, especially in older patients with high uricemia values.

**Keywords:** nephrolithiasis, uric acid stone, chemodissolution, allopurinol Acalca® and Uralyt®.

## Índice

---

Introdução.....	8
Materiais e métodos.....	10
Resultados.....	12
Discussão .....	17
Conclusão.....	22
Bibliografia.....	23
Agradecimentos.....	25

## Introdução

---

A litíase urinária é uma das patologias urinárias mais comuns, com incidência e prevalência crescentes, principalmente nos países desenvolvidos, afetando cerca de 10 % dos homens e 6% das mulheres, com uma taxa de recorrência de cerca de 60% nos primeiros 10 anos após o tratamento. <sup>[1]</sup>

Entre os cálculos urinários, cerca de 70 a 85% correspondem aos de cálcio, 5 a 10% aos de ácido úrico, 1 a 7% aos de estruvite e cerca de 1% aos de cistina. <sup>[2]</sup>

Estudos epidemiológicos recentes têm demonstrado associação entre litíase urinária, mais especificamente úrica, e síndrome metabólica. <sup>[3-9]</sup>

Se nos homens as condições mais comumente associadas à litíase úrica são a diabetes, a hiperuricemia e presença de ileostomia, nas mulheres são a diabetes, as infeções urinárias e o hiperparatireoidismo. <sup>[10]</sup> Ainda neste sentido, sabe-se que existe uma maior predominância no género masculino (3.92:1;  $p < 0.001$ ), atingindo o pico entre os 60-69 anos para ambos os géneros. <sup>[2]</sup>

Os principais fatores etiológicos no que diz respeito à litíase úrica são a hiperuricosúria e a acidez urinária, sendo a acidez o fator mais importante para a precipitação do ácido úrico, que geralmente ocorre a um  $\text{pH} < 5.5$ . <sup>[11-13]</sup>

A hiperuricosúria é comumente definida como uma excreção diária de ácido úrico urinário superior a 800 mg em homens e 750 mg em mulheres. <sup>[14]</sup> Pode resultar do excesso de purinas na dieta, sobreprodução endógena (defeitos enzimáticos), patologia mieloproliferativa, síndrome de lise tumoral, drogas citotóxicas ou hiperuricemia. <sup>[11, 15]</sup> Mas mais importante que a quantidade total excretada de ácido úrico é a sua concentração na urina, que depende da quantidade excretada de ácido úrico e do volume de urina produzido durante esse período de tempo. <sup>[14, 15]</sup>

Por outro lado, a acidificação da urina pode ser causada pela diminuição da excreção urinária de amónia (resistência à insulina ou hiperuricemia), aumento da produção de ácido endógeno (resistência à insulina, síndrome metabólica ou acidose láctica), aumento da ingestão de ácidos (ingestão elevada de proteínas animais) ou aumento da perda de bases (diarreia crónica).

A medição do pH urinário e as características radiológicas fornecem informações que podem sugerir a composição do cálculo, no entanto, a confirmação apenas pode ser feita pela análise do mesmo. Os cálculos de ácido úrico são os únicos que beneficiam de quemólise oral, que consiste na alcalinização da urina, exigindo a



monitorização por ecografia e se necessário TAC sem contraste. O pH deve ser ajustado para 7,0-7,2, de modo à quemólise ser mais eficaz. <sup>[11]</sup>

Alguns estudos mostram que em doentes com suspeita de litíase úrica que se encontram assintomáticos é possível realizar a alcalinização da urina antes de se proceder ao tratamento cirúrgico.<sup>[16, 17]</sup>

Assim, proponho-me a realizar uma avaliação retrospectiva da eficácia da alcalinização da urina em pacientes com suspeita de litíase úrica, seguidos na Consulta de Litíase Urinária entre junho de 2012 e junho de 2016, no Centro Hospitalar do Porto.

## Materiais e métodos

---

Realizou-se uma avaliação retrospectiva da eficácia da alcalinização da urina em pacientes com suspeita de litíase úrica seguidos na Consulta de Litíase Urinária entre junho de 2012 e junho de 2016, no Centro Hospitalar do Porto.

Os critérios de inclusão compreenderam:

- 1) cálculos radiolucientes e visíveis ecograficamente com mais de 1 cm no maior eixo e/ou
- 2) cálculos com mais de 1 cm no maior eixo visíveis na TAC com densidade < 450 UH.

Foram excluídos do estudo os pacientes que apresentaram:

- 1) Dor recorrente;
- 2) Sinais imagiológicos de obstrução;
- 3) Infecção do trato urinário;
- 4) Insuficiência renal (Clearance Creatinina < 45 ml/min) ou hipercalemiemia > 5.0.

Para a alcalinização da urina foram administrados: o citrato de potássio (Acalka®); ácido cítrico, citrato de potássio e o citrato de sódio (Uralyt®); bicarbonato de sódio; ou citrato de potássio e magnésio (Lithos®).

A administração de citrato de potássio (Acalka®) foi de 2 comprimidos de 1,08 g/8 h; ácido cítrico, citrato de potássio e o citrato de sódio (Uralyt®) 2 colheres-medida (cerca de 10g de granulado)/8h; bicarbonato de sódio 2 g/8h; Lithos® 2 comprimidos/8h.

Os pacientes foram instruídos para a importância da terapia de alcalinização da urina e para os seus efeitos secundários. Adicionalmente, recomendou-se a ingestão de água de 2 a 3 litros e uma dieta pobre em purinas.

Foram avaliadas as seguintes variáveis: idade, raça, sexo; IMC; data da primeira manifestação; diabetes mellitus tipo 2; hipertensão arterial; dislipidemia; diagnóstico de hiperuricemia prévia; ácido úrico sérico; pH urinário; tamanho dos cálculos antes e após o tratamento; adesão; e follow-up.

Antes de iniciar o tratamento foram efetuadas análises bioquímicas para identificar causas secundárias de litíase renal (creatinina, ureia, cálcio, fósforo, ácido

úrico e bicarbonato) e a determinação do pH urinário. Realizou-se urocultura para excluir infeção do trato urinário.

Definiu-se como eficácia da quimiodissolução quando os doentes não necessitaram de intervenção adicional.

Definiu-se síndrome metabólica segundo os critérios propostos pela OMS. O componente obrigatório é a presença de diabetes, intolerância à glicose ou resistência insulínica pelo clamp, associada a pelo menos dois outros critérios: Relação cintura/quadril > 0,9 em homens e >0,85 em mulheres ou IMC >30 kg/m<sup>2</sup>; triglicerídeos >150 mg/D e/ou HDL <35 mg/dL em homens e <39 mg/dL em mulheres; pressão arterial sistólica >140 mmHg ou diastólica >90 mmHg, ou tratamento para hipertensão arterial sistémica; e albuminúria >20 mcg/min ou relação albumina/creatinina >30 mg/g.

Considerou-se hiperuricemia valor iguais ou superiores a 6,5 mg/dl de ácido úrico sérico. Definiu-se que os doentes submetidos a quimioterapia recente são aqueles em que o tratamento foi feito num período inferior a 2 anos.

O follow-up foi realizado aos 3 meses, 6 meses e 12 meses após o início do tratamento através de uma ecografia abdomino-pélvica e TAC para avaliar o tamanho dos cálculos renais e a existência de sinais imagiológicos sugestivos de obstrução. Aos 12 meses reavaliaram-se os parâmetros bioquímicos de avaliação da função renal.

A análise estatística foi feita com recurso ao STAT 3.0. A média ou a mediana foram feitas de acordo com a distribuição normal ou não normal dos resultados. Um valor de  $p < 0.05$  foi considerado estatisticamente significativo.

## Resultados

---

Foram submetidos a alcalinização urinária 150 pacientes, entre os quais 80 (53,3%) homens, com idade média de  $63,0 \pm 11,4$  anos.

Setenta e duas pessoas (48%) apresentaram história pregressa de litíase urinária. Destes, 28 pacientes apresentavam a análise de cálculo de episódio prévio: 4 (14,3%) cálculos sem ácido úrico, 10 (35,7%) mistos e 14 (50%) puros.

Alguns pacientes possuíam comorbilidades, a destacar: 54 (36,2%) diabetes mellitus tipo 2 (DM2), 96 (64,0%) hipertensão arterial (HTA), 66 (44,0%) dislipidemia, 1 (0,7%) doença inflamatória intestinal (DII) e 3 (2%) doentes submetidos a quimioterapia recente.

O valor de IMC médio foi de  $29,4 \pm 4,3$  kg/m<sup>2</sup>.

Cinquenta (35,5%) doentes apresentavam hiperuricemia, tendo 20 (13,3%) diagnóstico prévio, e estando 35 (23,3%) a realizar alopurinol. O valor médio de ácido úrico no sangue foi de  $5,9 \pm 1,6$  mg/dl e a mediana do valor de pH urinário foi de 5,5 (5-6) (intervalo interquartis).

O valor médio prévio de creatinina foi de  $0,96 \pm 0,25$  mg/dl e o valor médio do seu clearance foi de  $79,2 \pm 25,2$  ml/min.

A alcalinização urinária foi realizada com Acalka® em 32 (21,4%) doentes; Uralyt® em 113 (75,3%) doentes, bicarbonato de sódio em 3 (2,0%) doentes e Lithos® em 2 (1,3%) doentes, com adesão ao tratamento em 139 (92,7%) doentes. Dez pacientes (6,7%) realizaram um fármaco alternativo à primeira escolha: 6 doentes iniciaram Acalka® e 4 Uralyt®.

Dos 150 pacientes submetidos à alcalinização, 113 (75,3 %) não necessitaram de intervenção adicional. Dos 37 (24,7%) pacientes que necessitaram de uma intervenção adicional, 12 tinham cálculos de ácido úrico puros.

Na tabela I, registaram-se os resultados clínicos e laboratoriais dos pacientes submetidos a alcalinização.

Tabela I – resultados clínicos e laboratoriais dos pacientes submetidos a alcalinização	
Variáveis	N=150
Sexo masculino (n/%)	80 (53,3%)
Idade <sup>a</sup> (anos)	63,0 ±11,4
<65 anos	82 (54,7%)
≥65	68 (45,3%)
Idade 1. <sup>a</sup> manifestação <sup>a</sup> (anos)	52,9±15,0
Cálculo prévio	72 (48%)
Cálculos prévios analisados	28 (18,7%)
Puros	14 (50%)
Mistos	10 (35,7%)
Sem ácido úrico	4 (14,3%)
Clearance creatinina <sup>a</sup> (ml/min)	79,2 ±25,2
Creatinina sérica <sup>a</sup> (mg/dl)	0,96 ±0,25
DII (n/%)	1 (0,7%)
QT (n/%)	3 (2,0%)
DM2 (n/%)	54 (36,2%)
HTA (n/%)	96 (64,0%)
Dislipidemia (n/%)	66 (44,0%)
Síndrome metabólica (n/%)	36 (24,2 %)
Hiperuricemia prévia (n/%)	20 (13,3%)
Hiperuricemia (n/%)	50 (35,5%)
Ácido úrico <sup>a</sup> (mg/dl)	5,9 ±1,6
pH <sup>b</sup>	5,5 (5-6)
Peso (kg)	79,1 ±14,4
Altura (m)	164 ±9
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	29,4 ±4,3
IMC [18,5, 25[ (kg/m <sup>2</sup> )	21 (15,1%)
IMC [25, 30[ (kg/m <sup>2</sup> )	64 (46,0 %)
IMC [30, 35[ (kg/m <sup>2</sup> )	41 (29,5 %)
IMC ≥35 (kg/m <sup>2</sup> )	13 (9,4%)
Cálculo inicial <sup>a</sup> (mm)	22,4 ±14,0
Cálculo final <sup>a</sup> (mm)	9,7 ±12,3
Alopurinol (n/%)	35 (23,3%)
Acalca® (n/%)	32 (21,4%),
Uralyt® (n/%)	113 (75,3%)
Lithos® (n/%)	2 (1,3%)
Bicarbonato de sódio (n/%)	3 (2%)
Fármaco alternativo	
Acalca® (n/%)	6 (4%)
Uralyt® (n/%)	4 (2,7%)
Stent (n/%)	19 (12,7%)
Stent lado esquerdo (n/%)	9 (6%)
Stent lado direito (n/%)	9 (6%)
Stent bilateral (n/%)	1 (0,7 %)
MBU positivo (n/%)	10 (16,9%)
Adesão (n/%)	139 (92,7%)
Follow-up <sup>b</sup> (meses)	3,8 (2,9-5,7)

Tabela I

DM2 - Diabetes mellitus tipo 2; DII- doença inflamatória intestinal; QT- quimioterapia; HTA - hipertensão arterial; MBU – microbiológico de urina; NS- não significativo

<sup>a</sup> - resultado expresso em média ± desvio-padrão;

<sup>b</sup> - resultado expresso em mediana e intervalo interquartil

*Tabela II – Resultados de dados laboratoriais e clínicos em pacientes em função da eficácia da quimiodissolução*

<i>Variável</i>	<i>Necessidade de intervenção adicional (n=37)</i>	<i>Quimiodissolução apenas (n=113)</i>	<i>P</i>
<i>Sexo masculino (n/%)</i>	16 (43,2%)	64 (56,6%)	NS
<i>Idade<sup>a</sup> (anos)</i>	61,3 ±10,9	63,6±11,6	NS
<i>Idade 1.<sup>a</sup> manifestação<sup>a</sup> (anos)</i>	53,0 ±15,0	53,9±15,1	NS
<i>DM2 (n/%)</i>	13 (35,1%)	41 (36,6%)	NS
<i>HTA (n/%)</i>	20 (54,1%)	76 (67,3%)	NS
<i>Dislipidemia (n/%)</i>	15(40,5%)	51 (45,1%)	NS
<i>Síndrome metabólica (n/%)</i>	7 (18,9%)	29 (25,9%)	NS
<i>Hiperuricemia prévia (n/%)</i>	2 (5,4%)	18 (16,9%)	NS
<i>Ácido úrico<sup>a</sup> (mg/dl)</i>	5,4 ±1,7	6,1 ±1,6	0,02
<i>pH<sup>a</sup></i>	5,7 ±0,9	5,8±0,7	NS
<i>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</i>	29,3 ±5,1	24,4 ±4,0	NS
<i>Cálculo inicial<sup>b</sup> (mm)</i>	20 (16-34)	18 (13-25)	NS
<i>Cálculo final<sup>b</sup> (mm)</i>	20 (16-30)	0 (0-7)	<0,001
<i>Alopurinol (n/%)</i>	5 (13,5%)	30 (26,6%)	NS
<i>Acalka® (n/%)</i>	12 (33,3%)	20 (18,4%)	NS
<i>Uralyt® (n/%)</i>	24 (66,7%)	89 (81,7%)	NS
<i>Adesão (n/%)</i>	35 (94,6%)	104 (92,0%)	NS
<i>Follow-up<sup>b</sup> (meses)</i>	4,1 (2,9-5,8)	3,8 (2,9-5,7)	NS

Tabela II

DM2 - Diabetes mellitus tipo 2; HTA - hipertensão arterial; NS- não significativo

<sup>a</sup> - resultado expresso em média ± desvio-padrão;

<sup>b</sup> - resultado expresso em mediana e intervalo interquartil

Na tabela II, registaram-se os resultados de dados laboratoriais e clínicos em pacientes em função da eficácia da quimiodissolução.

Encontrou-se associação entre valores de ácido úrico sérico mais elevados e eficácia terapêutica (p=0.02). A regressão logística multivariada mostrou que valores de uricemia mais elevados estão associados a menor necessidade de cirurgia (OR 0,72 95CI 0,55-0,94 p=0,018).

Na tabela III, agruparam-se os doentes em função dos exames imagiológicos em pacientes sem dissolução, com dissolução parcial ou dissolução total.

<i>Tabela III – Resultados de dados laboratoriais e clínicos em função dos exames imagiológicos</i>					
<i>Variável</i>	<i>A Sem dissolução (n=23)</i>	<i>B Dissolução parcial (n=65)</i>	<i>C Dissolução total (n=62)</i>	<i>P (A vs B vs C)</i>	<i>P (A vs C)</i>
<i>Sexo masculino (n/%)</i>	9 (39,1%)	35 ( 53,9%)	36 (58,1%)	NS	NS
<i>Idade<sup>a</sup> (anos)</i>	58,5 ±9	62,8 ±11,8	64,9±11,3	0,03	0,02
<i>Idade 1.<sup>a</sup> manifestação<sup>a</sup> (anos)</i>	50,8 ±14,0	51,3 ±15,0	55,2 ±15,2	NS	NS
<i>DM2 (n/%)</i>	8 (34,8%)	23 (35,4%)	23 (37,5%)	NS	NS
<i>HTA (n/%)</i>	11 (47,8%)	41 (63,1%)	44 (71,0%)	NS	NS
<i>Dislipidemia (n/%)</i>	10 (43,5%)	21 (32,3%)	35 (56,5%)	0,04	NS
<i>Síndrome metabólica (n/%)</i>	5 (21,7 %)	13 (20,0%)	18 (29,5%)	NS	NS
<i>Hiperuricemia prévia (n/%)</i>	0	11 (16,9%)	9 (14,5%)	NS	NS
<i>Ácido úrico<sup>a</sup> (mg/dl)</i>	5,3 ±1,3	5,8 ±1,5	6,3 ±1,7	0,006	0,01
<i>pH<sup>a</sup></i>	5,5 ±0,7	5,8 ±0,9	5,6 ±0,8	NS	NS
<i>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</i>	29,0 ±4,7	29,9 ±4,4	29,0 ±3,9	NS	NS
<i>Cálculo inicial<sup>b</sup> (mm)</i>	17 (13-21)	20 (13-29)	18 (13-23)	NS	NS
<i>Cálculo final<sup>b</sup> (mm)</i>	20 (16-30)	9 (6-18)	0	<0,001	<0,01
<i>Alopurinol (n/%)</i>	1 (4,4%)	16 (24,6%)	18 (29,0%)	0,049	0,04
<i>Fármaco</i>				0,006	0,02
<i>Acalka® (n/%)</i>	7 (30,4%)	19 (31,7%)	6 (9,7%)		
<i>Uralyt® (n/%)</i>	16 (69,6%)	41 (68,3%)	56 (90,2%)		
<i>Adesão (n/%)</i>	21 (91,3%)	60 (92,3%)	58 (93,6%)	NS	NS
<i>Follow-up<sup>b</sup> (meses)</i>	4,4 (2,8-6,0)	3,8 (2,6-5,8)	3,8 (3,2-5,6)		

Tabela III

DM2 - Diabetes mellitus tipo 2; HTA - hipertensão arterial; NS- não significativo

<sup>a</sup> - resultado expresso em média ± desvio-padrão;

<sup>b</sup> - resultado expresso em mediana e intervalo interquartil

Pela regressão logística ordenada multivariada, a hiperuricemia (OR 1,32 95CI 1,07-1,63 p=0,01), a dislipidemia (OR 1,99 95CI 1,01-3,91 p=0,047) e doentes mais velhos (OR 1,03 95CI 1,00-1,06 p=0,026) estão associados a maior probabilidade de dissolução completa.

A toma de alopurinol está ainda associada a uma maior probabilidade de dissolução total (p=0,04) quando se comparam os grupos em não ocorreu dissolução com o que teve dissolução total.

Quando se compararam os grupos em que não ocorreu dissolução, a dissolução foi parcial ou total, verificou-se que existe uma relação estatisticamente significativa entre os fármacos Acalka® e Uralyt® (p=0,06) e uma maior probabilidade de dissolução, parecendo ser o Uralyt® mais eficaz.

Quando se compara o grupo em que ocorreu dissolução total do cálculo com aquele grupo que necessitou de intervenção adicional, pela regressão logística

multivariada, cálculos maiores (OR 1,10 95CI 1,03-1,17 p=0,004) e a existência de diabetes mellitus tipo 2 (OR 6,67 95CI 1,12-39,59 p=0,037) encontram-se associados a necessidade de cirurgia, enquanto valores elevados de uricemia (OR 0,42 95CI 0,21-0,83 p=0,014) estão associados a menor necessidade de cirurgia (tabela IV).

<i>Tabela IV – Resultados de dados laboratoriais e clínicos de pacientes que obtiveram dissolução total dos cálculos e de pacientes que necessitaram de intervenção adicional tendo cálculos de ácido úrico puros</i>			
<i>Variável</i>	<i>Dissolução total (n=62)</i>	<i>Intervenção adicional a pacientes que têm cálculos de ácido úrico puros (n=12)</i>	<i>P</i>
<i>Sexo masculino (n/%)</i>	36 (58,1)	6 (50,0%)	NS
<i>Idade<sup>a</sup> (anos)</i>	64,9±11,3	64,8 ±7,3	NS
<i>Idade 1.<sup>a</sup> manifestação<sup>a</sup> (anos)</i>	55,2±15,2	58,1±13,1	NS
<i>DM2 (n/%)</i>	23 (37,7%)	6 (50,0%)	NS
<i>HTA (n/%)</i>	44 (71,0%)	7 (58,3%)	NS
<i>Dislipidemia (n/%)</i>	35 (56,5%)	7 (58,3%)	NS
<i>Síndrome metabólica (n/%)</i>	18 (29,5%)	3 (25%)	NS
<i>Hiperuricemia prévia (n/%)</i>	9 (14,5%)	1 (8,3%)	NS
<i>Ácido úrico<sup>a</sup> (mg/dl)</i>	6,3 ±1,7	5,0 ±1,4	0,02
<i>pH<sup>a</sup></i>	5,6 ±0,8	5,7 ±0,8	NS
<i>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</i>	29,0 ±3,9	28,1 ±3,3	NS
<i>Cálculo inicial<sup>b</sup> (mm)</i>	18(13-23)	28 (19-38)	0,014
<i>Cálculo final<sup>b</sup> (mm)</i>	0	28 (19-36)	<0,001
<i>Alopurinol (n/%)</i>	18 (29,0%)	1 (8,3%)	NS
<i>Fármaco</i>			NS
<i>Acalka® (n/%)</i>	6 (9,7%)	3 (27,3%)	
<i>Uralyt® (n/%)</i>	56 (90,3%)	8 (72,7%)	
<i>Adesão</i>	58 (93,6%)	11 (91,7%)	NS
<i>Follow-up<sup>b</sup> (meses)</i>	3,8 (3,2-5,6)	3,9 (2,6-5,7)	NS

Tabela IV

DM2 - Diabetes mellitus tipo 2; HTA - hipertensão arterial; NS- não significativo

<sup>a</sup> - resultado expresso em média ± desvio-padrão;

<sup>b</sup> - resultado expresso em mediana e intervalo interquartil



## Discussão

---

A prevalência dos cálculos renais tem aumentado de forma global nas últimas décadas. No estudo conduzido por Xu et al. registou-se um aumento significativo da proporção de cálculos de ácido úrico entre 1980 e 2015 de doentes que foram submetidos inicialmente a uma avaliação metabólica no Centro Médico do Sudoeste na Universidade do Texas <sup>[18]</sup>.

Uma vez que os cálculos de ácido úrico são os únicos que beneficiam de quimiodissolução oral,<sup>[11]</sup> compreende-se a importância de definir o grupo de pacientes que terão potencialmente uma boa resposta.

Esta seleção baseia-se num diagnóstico presuntivo prévio que assenta na história clínica, com ênfase nos fatores de risco, e em dados obtidos por exames laboratoriais e exames imagiológicos (Rx abdomino-pélvico e TAC abdomino-pélvico), que permitem inferir o tipo de cálculo.

A quimiodissolução oral implica idealmente um ajuste da dosagem em função do pH da urina, com monitorização do pH 3 vezes por dia e em intervalos regulares. <sup>[11]</sup>

Ainda que a alcalinização urinária seja a terapêutica de 1.<sup>a</sup> linha para tratar cálculos de ácido úrico puros e existam diferentes fármacos para tal<sup>[19]</sup>, a administração dever ser em função das patologias de base dos doentes: enquanto pacientes com doença cardíaca ou doença hipertensiva arterial geralmente não toleram sódio<sup>[20]</sup>, pacientes com taxas de filtração glomerular diminuídas ou medicados com Inibidores da Enzima de Conversão da Angiotensina (IECAS) ou Antagonistas do Recetor da Angiotensina II (ARA) apresentam baixa tolerância a fármacos compostos por potássio. <sup>[21]</sup>

Além das limitações acima referidas, os sais alcalinos são responsáveis por efeitos secundários como gastrite ou esofagite, sendo estes mais graves com os sais de potássio do que com os sais de sódio.<sup>[22]</sup>

No estudo conduzido por Mattler et al. que envolveu pacientes tratados com citrato, até 48% dos pacientes abandonaram o estudo prematuramente devido a efeitos adversos gastrointestinais (náuseas, vômitos, obstipação, diarreia, eructação e dor abdominal)<sup>[23]</sup>.

No nosso estudo, a adesão foi de 92,7%, no entanto, o nível de adesão foi medido por autorrelato, o que pode ter gerado uma sobrestimação do valor.

De destacar que houve necessidade de ajuste de terapêutica, tendo sido necessário recorrer a fármacos alternativos em 6,7% dos casos: 6 retomaram o tratamento com o Acalca® e 4 com Uralyt®.

À semelhança de outros estudos<sup>[2, 24]</sup>, no nosso registou-se um predomínio do sexo masculino (53,3%) com uma média de idades de  $63,0 \pm 11,4$  anos.

Comparando o grupo em que ocorreu eficácia da quimiodissolução com o grupo que teve necessidade de uma intervenção adicional, verifica-se que existe associação entre o valor mais elevado de ácido úrico e eficácia da quimiodissolução oral ( $p=0,02$ ). Pela regressão logística multivariada, valores de uricemia mais elevados estão associados a menor necessidade de cirurgia (OR 0,72 95CI 0,55-0,94  $p=0,018$ ).

Quando se comparam os grupos sem dissolução ou em que a dissolução foi parcial ou completa, observa-se que hiperuricemia está associada a maior probabilidade de dissolução completa (OR 1,32 95CI 1,07-1,63  $p=0,01$ ).

De facto, num estudo recente o valor médio de ácido úrico sérico era maior para pacientes com cálculos puros ( $6.5 \pm 1.18$ ;  $P = 0.003$ ) comparativamente com pacientes com cálculos mistos com 10-20% de ácido úrico ( $5.89 \pm 1.4$  mg/dl). Inclusivamente mesmo um nível de ácido úrico sérico elevado dentro do valor normal de referência foi descrito como um marcador para a formação de cálculo de ácido úrico puro <sup>[24]</sup>. Estes resultados explicam, portanto, a associação encontrada no nosso estudo.

Quando se compara o grupo em que ocorreu dissolução completa com aquele que necessitou de cirurgia com cálculos de ácido úrico puros, verifica-se que valores elevados de uricemia (OR 0,42 95CI 0,21-0,83  $p=0,014$ ) foram associados a menor necessidade de cirurgia. Isto é, quanto maior for o valor da uricemia, maior a percentagem de ácido úrico no cálculo, o que se traduz numa maior probabilidade de o cálculo responder ao tratamento ou atingir tamanho tal que não necessite de intervenção cirúrgica. Por outro lado, pacientes com níveis mais elevados de uricemia serão, hipoteticamente, alvo de mais recomendações dietéticas no sentido de restringirem as purinas, o que pode ter influenciado de certo modo os resultados.

Além disso, quando se compararam os grupos em que não ocorreu dissolução, ou em que a dissolução foi parcial ou a dissolução foi total, encontrou-se associação entre o alopurinol e maior probabilidade de dissolução completa. O alopurinol é um inibidor da xantina oxidase, enzima que converte a hipoxantina em xantina e esta em ácido úrico, reduzindo, assim, a síntese de ácido úrico<sup>[25]</sup>, sendo, portanto usado em situações de hiperuricemia. Portanto, ao diminuir a uricemia, está a diminuir um fator de risco associado à formação de cálculos, que nestes doentes parece ser um dos fatores mais importantes.

Alguns fatores podem ter contribuído para o insucesso da terapia de alcalinização em pacientes com cálculos de ácido úrico puros, nomeadamente uma sobrestimação do nível de adesão, que era medida por autorrelato, e doses do fármaco

que podiam ter sido subterapêuticas, uma vez que a dosagem era a mesma para todos os pacientes.

Estudos recentes mostram uma associação evidente entre litíase urinária, mais especificamente úrica, e síndrome metabólica.<sup>[3-9]</sup> Mas, ao contrário do que seria de esperar, não encontramos qualquer relação entre estas duas variáveis.

A prevalência de síndrome metabólica depende dos critérios usados, que por sua vez dependem de um adequado diagnóstico de doença ou medição de valores analíticos. Além disso, uma vez que é um estudo retrospectivo, existe limitação quanto à disponibilidade e fiabilidade dos dados. O tamanho da amostra pode também ter influenciado os resultados.

A obesidade está mais associada a uns cálculos do que a outros, nomeadamente mais a cálculos de ácido úrico e cálculos de oxalato de cálcio do que a cálculos de fosfato de cálcio ou cálculos mistos de oxalato de cálcio e fosfato de cálcio.<sup>[26]</sup>

Existem ainda evidências crescentes de que pacientes obesos têm um maior risco de formação de cálculos de ácido úrico,<sup>[27]</sup> o que pode estar relacionado com a excessiva acidez da urina nestes pacientes.<sup>[28]</sup> Pensa-se que o mecanismo para a diminuição do pH urinário nos pacientes obesos esteja relacionado com a resistência à insulina causada pela obesidade visceral, levando a um defeito na produção e excreção de amónia pelo túbulo renal proximal, afetando o pH urinário.<sup>[29]</sup> Portanto, estaríamos à espera de encontrar um IMC mais elevado em pacientes que não necessitaram de uma intervenção adicional, o que não se verificou. Por outro lado, uma excreção aumentada de ácido úrico na urina é um fator de risco potencial para a formação de cálculos de oxalato de cálcio mistos, uma vez que estas se podem desenvolver a partir de nucleação heterogénea de oxalato de cálcio num ambiente de hiperuricosúria.<sup>[26]</sup> Pode-se, assim, explicar o porquê de não termos encontrado associação entre IMC mais alto e o sucesso terapêutico.

Quando se comparou o grupo em que ocorreu dissolução completa com o grupo submetido a intervenções adicionais com cálculos de ácido úrico, pela regressão logística multivariada, encontrou-se associação entre a existência de cálculos maiores (OR 1,10 95CI 1,03-1,17 p=0,004) e diabetes mellitus tipo 2 (OR 6,67 95CI 1,12-39,59 p=0,037) à necessidade de cirurgia.

A doença renal crónica é uma das complicações mais devastadoras da diabetes mellitus tipo 2.<sup>[30]</sup> Esta condição pode afetar a eficácia da terapêutica médica por diminuir a capacidade de excreção de fármacos eliminados pelos rins, dando-se a sua acumulação a nível sistémico<sup>[31]</sup>, o que pode explicar, portanto, que pacientes com diabetes mellitus tipo 2 tenham necessidade de intervenção cirúrgica superior aos restantes.

Quando se compararam os grupos em não ocorreu dissolução ou em que a dissolução foi parcial ou total, verificou-se que existe uma relação estatisticamente significativa entre os fármacos Acalca® e Uralyt® ( $p=0,06$ ) e uma maior probabilidade de dissolução, parecendo o Uralyt® ser mais eficaz. Embora não tenhamos encontrado estudos que comparem diretamente estes dois fármacos, o que está descrito é que a adesão ao citrato de potássio pode ser difícil devido à intolerância gastrointestinal, principalmente em pacientes mais velhos<sup>[22]</sup>. Além disso, o Acalca® é substancialmente mais caro que o Uralyt®, o que pode ter levado a uma menor adesão, apesar do autorrelato positivo.

Ainda a comparar estes mesmos grupos de pacientes, pela regressão logística ordenada multivariada, a idade mais avançada (OR 1,03 95CI 1,00-1,06  $p=0,026$ ) está associada a maior probabilidade de dissolução completa.

No estudo de Yang et al., encontrou-se associação entre indivíduos mais velhos e um aumento do risco de cálculos de ácido úrico<sup>[32]</sup>. Inclusive, num outro estudo, verificou-se que pacientes com cálculos de ácido úrico puros eram mais velhos do que aqueles que tinham cálculos mistos com 10-20 % de ácido úrico (60 vs 55 anos;  $p=0,05$ )<sup>[24]</sup>. Tal como no estudo conduzido por Lieske et al sugere, esta observação pode estar relacionada com as alterações na função renal associadas ao envelhecimento. A doença renal crónica encontra-se frequentemente associada à acidose tubular renal tipo 4, que por sua vez se caracteriza por diminuição da amoniogénese renal e, consequentemente acidificação urinária, o que favorece a sobressaturação de ácido úrico. Por outro lado, comorbilidades como obesidade, resistência à insulina e diabetes mellitus tipo 2 são mais comuns com o envelhecimento, ajudando, assim a explicar a associação encontrada<sup>[33]</sup>

Esta observação permite-nos inferir que pode ser mais vantajoso realizar inicialmente uma tentativa de alcalinização em pacientes mais velhos, sem sujeitá-los aos riscos inerentes às intervenções cirúrgicas, em pacientes por si só com mais comorbilidades.

Comparando ainda os mesmos grupos, encontrou-se associação entre dislipidemia (OR 1,99 95CI 1,01-3,91  $p=0,047$ ) e uma maior probabilidade de dissolução completa. Sabe-se que a prevalência da dislipidemia é elevada entre os utentes adultos dos cuidados de saúde primários em Portugal, detetando-se níveis aumentados de colesterol total ( $\geq 200\text{mg/dl}$ ) em 47%<sup>[34]</sup>. Ainda neste sentido, um estudo concluiu que cálculos de ácido úrico eram mais comuns em pacientes com colesterol total e triglicerídeos mais altos e que havia associação entre HDL baixo e triglicerídeos elevados e um pH urinário mais baixo<sup>[35]</sup>. Portanto, tanto a dislipidemia, como valores mais elevados de uricemia sugerem um papel relevante da dieta.

Segundo o estudo conduzido por Trinchieri et al., existe uma relação entre a baixa frequência de cálculos de ácido úrico em locais onde as populações consomem menos calorias e onde a dieta vegetariana é prevalente. Além disso, uma dieta rica em proteínas de origem animal pode ser fator de risco importante para a formação de cálculos de ácido úrico pelo seu efeito sobre a excreção de ácido úrico e sobre os valores de pH urinário<sup>[36]</sup>. Como tal, a dieta pode ter influência na formação de cálculos de ácido úrico.

O nosso estudo tem algumas limitações, nomeadamente a medição do nível de adesão à terapêutica pelo autorrelato, que pode ter sobrestimado a adesão. Ainda neste sentido, importa destacar que a dosagem dos fármacos foi igual para todos os pacientes, o que para alguns poderá ter sido subterapêutica.

Um outro ponto relevante é que alguns doentes foram avaliados com exames de diferentes sensibilidades: uns com TAC, outros por ecografia. A ecografia é um exame imagiológico operador-dependente, o que pode interferir na validade do estudo <sup>[37]</sup>. Ainda assim para minimizar estes vieses, cada um dos doentes foi avaliado pelo mesmo exame imagiológico. De realçar que no estudo conduzido por Viprakasit et al. apenas 40% dos cálculos identificados na TAC sem contraste foram observados na ecografia, e um-terço dos cálculos vistos na ecografia exibiram diferenças significativas no tamanho que poderiam ter levado a práticas médicas alternativas. <sup>[37]</sup>

Por outro lado, importa referir que todos os doentes foram avaliados e seguidos pelo mesmo médico.

## Conclusão

---

Em conclusão, a alcalinização urinária é um tratamento médico eficaz em pacientes com suspeita de cálculos de ácido úrico, devendo ser a primeira opção terapêutica, principalmente em pacientes mais velhos e com valores de uricemia elevados.

Dos 150 pacientes submetidos à alcalinização, 113 (75,3 %) não necessitaram de intervenção adicional.

A hiperuricemia, a idade mais avançada e a dislipidemia estão associados a maior probabilidade de dissolução completa. Em contrapartida, cálculos maiores e a existência de diabetes mellitus tipo 2 estão associados à necessidade de cirurgia.

À luz dos resultados obtidos seria interessante num outro estudo perceber a influência da dieta na formação de cálculos de ácido úrico e como isso pode influenciar os resultados terapêuticos.

### **Conflito de interesse**

Declaramos não haver conflito de interesses.

## Bibliografia

1. Yasui, T., et al., *Pathophysiology-based treatment of urolithiasis*. Int J Urol, 2016.
2. Knoll, T., et al., *Urolithiasis through the ages: data on more than 200,000 urinary stone analyses*. J Urol, 2011. 185(4): p. 1304-11.
3. Daudon, M., B. Lacour, and P. Jungers, *Influence of body size on urinary stone composition in men and women*. Urol Res, 2006. 34(3): p. 193-9.
4. Daudon, M., et al., *Type 2 diabetes increases the risk for uric acid stones*. J Am Soc Nephrol, 2006. 17(7): p. 2026-33.
5. Najeeb, Q., et al., *Effect of BMI and urinary pH on urolithiasis and its composition*. Saudi J Kidney Dis Transpl, 2013. 24(1): p. 60-6.
6. Nerli, R., et al., *Type 2 diabetes mellitus and renal stones*. Adv Biomed Res, 2015. 4: p. 180.
7. Sakhaee, K., *Epidemiology and clinical pathophysiology of uric acid kidney stones*. J Nephrol, 2014. 27(3): p. 241-5.
8. Trinchieri, A., E. Croppi, and E. Montanari, *Obesity and urolithiasis: evidence of regional influences*. Urolithiasis, 2016.
9. Wong, Y.V., P. Cook, and B.K. Somani, *The association of metabolic syndrome and urolithiasis*. Int J Endocrinol, 2015. 2015: p. 570674.
10. Stansbridge, E.M., D.G. Griffin, and V. Walker, *Who makes uric acid stones and why--observations from a renal stones clinic*. J Clin Pathol, 2013. 66(5): p. 426-31.
11. C. Türk, T.K., A. Petrik, K. Sarica, A. Skolarikos, M. Straub, C. Seitz, *Guidelines on Urolithiasis*, in *European Association of Urology 2015*. 2015.
12. Moe, O.W., *Uric acid nephrolithiasis: proton titration of an essential molecule?* Curr Opin Nephrol Hypertens, 2006. 15(4): p. 366-73.
13. Ngo, T.C. and D.G. Assimos, *Uric Acid nephrolithiasis: recent progress and future directions*. Rev Urol, 2007. 9(1): p. 17-27.
14. Wiederkehr, M.R. and O.W. Moe, *Uric Acid Nephrolithiasis: A Systemic Metabolic Disorder*. Clin Rev Bone Miner Metab, 2011. 9(3-4): p. 207-217.
15. Braunwald, E.F., Anthony S.; Kasper, Dennis L.; Hauser, Stephen L.; Longo, Dan L.; Jameson, J. Larry, *Harrison's Principles of Internal Medicine*. Nephrolithiasis, ed. 19. Vol. 2. 2015: McGraw-Hill Education. 1866-71.
16. Moran, M.E., et al., *Utility of oral dissolution therapy in the management of referred patients with secondarily treated uric acid stones*. Urology, 2002. 59(2): p. 206-10.
17. Sinha, M., et al., *Results of urinary dissolution therapy for radiolucent calculi*. Int Braz J Urol, 2013. 39(1): p. 103-7.
18. Xu, L.H., et al., *Temporal Changes in Kidney Stone Composition and in Risk Factors Predisposing to Stone Formation*. J Urol, 2017.
19. Turk, C., et al., *EAU Guidelines on Diagnosis and Conservative Management of Urolithiasis*. Eur Urol, 2016. 69(3): p. 468-74.
20. Kenny, J.E. and D.S. Goldfarb, *Update on the pathophysiology and management of uric acid renal stones*. Curr Rheumatol Rep, 2010. 12(2): p. 125-9.
21. Robinson, M.R., et al., *Impact of long-term potassium citrate therapy on urinary profiles and recurrent stone formation*. J Urol, 2009. 181(3): p. 1145-50.
22. Rodman, J.S., *Intermittent versus continuous alkaline therapy for uric acid stones and ureteral stones of uncertain composition*. Urology, 2002. 60(3): p. 378-82.
23. Mattle, D. and B. Hess, *Preventive treatment of nephrolithiasis with alkali citrate--a critical review*. Urol Res, 2005. 33(2): p. 73-9.
24. Reichard C., G.B.C., Sarkissian C., De S., Monga M., *100% uric Acid stone formers: what makes them different?* Urology, 2015. 85(2): p. 296-8.

25. Shekarriz, B. and M.L. Stoller, *Uric acid nephrolithiasis: current concepts and controversies*. J Urol, 2002. 168(4 Pt 1): p. 1307-14.
26. Aydogdu, O., *Urinary stone disease and obesity: Different pathologies sharing common biochemical mechanisms*. World J Nephrol, 2012. 1(1): p. 12-5.
27. Obligado, S.H. and D.S. Goldfarb, *The association of nephrolithiasis with hypertension and obesity: a review*. Am J Hypertens, 2008. 21(3): p. 257-64.
28. Mossetti, G., et al., *Metabolic syndrome and nephrolithiasis: can we hypothesize a common background?* Clin Cases Miner Bone Metab, 2008. 5(2): p. 114-7.
29. Maalouf, N.M., et al., *Association of urinary pH with body weight in nephrolithiasis*. Kidney Int, 2004. 65(4): p. 1422-5.
30. Lai, S., *Chronic Kidney Disease and Diabetes-A Potential Causal Link*. EBioMedicine, 2016. 6: p. 10-1.
31. Arroyo Monterroza, D.A. and J.F. Castro Bolivar, *Pharmaceutical care practice in patients with chronic kidney disease*. Farm Hosp, 2017. 41(2): p. 137-149.
32. Yang, X., et al., *Multivariate Analyses of Urinary Calculi Composition: A 13-Year Single-Center Study*. J Clin Lab Anal, 2016. 30(6): p. 873-879.
33. Lieske, J.C., *Stone composition as a function of age and sex*. Clin J Am Soc Nephrol., 2014. 9: p. 2141-2146.
34. Cortez-Dias, N., et al., *[Characterization of lipid profile in primary health care users in Portugal]*. Rev Port Cardiol, 2013. 32(12): p. 987-96.
35. Torricelli, F.C., et al., *Dyslipidemia and kidney stone risk*. J Urol, 2014. 191(3): p. 667-72.
36. Trinchieri, A. and E. Montanari, *Prevalence of renal uric acid stones in the adult*. Urolithiasis, 2017.
37. Viprakasit, D.P., et al., *Limitations of ultrasonography in the evaluation of urolithiasis: a correlation with computed tomography*. J Endourol, 2012. 26(3): p. 209-13.



## Agradecimentos

---

Ao Dr. Frederico, pela orientação rigorosa e exigente, pela constante disponibilidade e atenção. Pela sua postura profissional e serena e pelo conhecimento transmitido.

Ao Dr. Vítor, pela disponibilidade, pelo acompanhamento e exigência. Pelo espírito crítico, pela postura profissional e dedicada. Pela sabedoria e ensinamentos transmitidos.

Ao Dr. André, pela constante disponibilidade, apoio ao nível da análise estatística e, sobretudo, pela paciência.

Aos meus pais, que são a minha força e o meu orgulho. Por acreditarem sempre em mim, pela dedicação total, pelo amor e pelo apoio constante.

Ao Zé, pelo apoio ao longo destes anos, pela compreensão e paciência. Por me iluminar quando mais preciso.

Aos meus amigos, pela presença nos bons e nos maus momentos. Pela sinceridade e lealdade e por me mostrarem o valor de uma verdadeira amizade.